



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 44 13 350 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
A 61 K 9/22

②1 Aktenzeichen: P 44 13 350.2
②2 Anmeldetag: 18. 4. 94
④3 Offenlegungstag: 19. 10. 95

DE 44 13 350 A 1

⑦1 Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

⑦2 Erfinder:
Grabowski, Sven, Dr., 67061 Ludwigshafen, DE;
Rosenberg, Joerg, Dr., 67158 Ellerstadt, DE; Sanner,
Axel, Dr., 67227 Frankenthal, DE

⑤4 Retard-Matrixpellets und Verfahren zu ihrer Herstellung

- ⑤7 Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus
- a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung,
 - b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,
 - c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b),
 - d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,
 - e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.

DE 44 13 350 A 1

Beschreibung

Die Erfindung betrifft eine feste, vorzugsweise pharmazeutische, Retardform (Pellets) bei der der Wirkstoff in eine Mischung von einem wasserunlöslichen Polymeren, einem Lipid sowie einem kolloidal hochviskos wasserlöslichen, gelbildenden oder zumindest wasserquellbaren Polymeren eingebettet ist. Die Herstellung erfolgt in einem einstufigen, kontinuierlichen Prozeß durch Schmelzextrusion und Formgebung, vorzugsweise durch Heißabschlag.

Stand der Technik

Für die Schmelz-Extrusion und Retardierung geeignete Matrixsubstanzen sind unter Druck und Temperatur plastifizierbare Polymere und Lipide. Speiser et al. beschreiben in Pharm. Acta Helv. 46, 31 (1971) den Einsatz von magensaftlöslichen Epoxid-Aminharzen sowie darmsaftlöslichen Copolymeren aus Vinylacetat/Crotonsäure für spritzgegossene Arzneiformen (vgl. hierzu das zu US 3,432,592 Gesagte). Hüttenrauch und Schmeiss untersuchten die Freisetzung von Modellwirkstoffen aus einer durch Kolbenextrusion hergestellten Polyethylen-Matrix (Pharmazie 30, 229, 536 (1975)).

Mank et al. beschreiben in Pharmazie 44, 773 (1989) und ibid. 45, 592 (1990) die Wirkstoff-Freisetzung aus unlöslichen Thermoplast-Matrices. Diese Methoden erlauben keine frei einstellbare Retardierung, und der Wirkstoff wird insbesondere aus den Polyethylen-Matrizes nicht vollständig freigesetzt. Hinzu kommen bei diesem Verfahren die Nachteile des Spritzgusses wie lange Verweilzeit bei hoher Temperatur und hohe Materialverluste durch die Angußkanäle, deren Inhalt keiner Wiederverwendung zugeführt werden darf. Außerdem sind die Formkosten relativ zur Produktionsgeschwindigkeit außerordentlich hoch.

N.A. El Gindy et al. beschreiben in Acta Pharm. Technol. 33, 208—211 (1987) die Herstellung von Tabletten durch Schmelzen von Mischungen von Wirkstoffen mit wasserlöslichen (Polyethylenglykole und Polyoxyethylen-polyoxypropylen-Blockcopolymeren) und unlöslichen Polymeren und anschließendem Pressen. Aufgrund der Polymerwahl sind diese Formen mehr oder weniger schnellfreisetzend. Das Herstellverfahren ist diskontinuierlich.

N. Follonier et al. berichten in Capsule News 1 (1991), 2 und im Abstract der 6th International Conference on Pharmaceutical Technology, Paris, France, 2. bis 4. Juni 1992, über die Herstellung von Sustained-Release-Pellets durch Schmelzextrusion aus einem Ein-Schnecken-Extruder. Das erstarrte Extrudat zerkleinerte man in einem Messer-Pelletizer. Als Matrix setzte man wasserunlösliche Polymere ein. Neben der Pelletgröße wurden verschiedene Zusätze zur Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung untersucht. Die Polymerbasis war hauptsächlich ein Ethylen-Vinylacetat-Copolymer. Eine Freisetzung des Wirkstoffs aus diesen Formen nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelang jedoch nicht.

US 3,432,592 beschreibt den Spritzguß von wirkstoffhaltigen Polymerschmelzen. Die dort verwendeten Polymere sollen in den Verdauungssäften mindestens teilweise löslich sein. Als lösliches Polymer wird überwiegend ein im Pharmabereich nicht übliches komplexes Kondensationsprodukt aus einem Aminodiol und einem Epoxid beschrieben. Eine Retardierung wird erreicht durch die Mitverwendung von in den Verdauungssäften schwer löslichen Thermoplasten. Die dort angegebenen Polymerkombinationen sind nicht zur Retardierung gut wasserlöslicher Wirkstoffe aus Pellets geeignet aufgrund des ungünstigen Oberflächen/Volumen-Verhältnisses. Generell läßt sich die Retardierung nach dieser Arbeitsweise schlecht steuern, bei starker Retardierung verbleibt ein Teil des Wirkstoffs ungelöst in den Pellets (Freisetzung des Wirkstoffs nach γ -t-Gesetz; s. T. Higuchi, J. Pharm. Sci. 52, 1145—1149 (1963)). Eine Freisetzung nach "Nullter-Ordnung-Kinetik" gelingt nicht (vgl. Tabelle I).

Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Polymerschmelzen, vorzugsweise von Vinylpyrrolidon-Copolymeren, ist aus EP-A 240 904 und EP-A 240 906 bekannt. Die Einstellung eines bestimmten Wirkstoff-Freisetzungsprofils über Polymermischungen ist dort nicht ausgeführt. Darüber hinaus hat sich gezeigt, daß die so hergestellten Produkte in vielen Fällen wenig lagerbeständig sind, der Retardeffekt nimmt mit der Zeit ab.

EP-B 204 596 beschreibt die Herstellung von Pellets durch Einbettung eines Wirkstoffes in eine Matrix aus folgenden Komponenten: Mindestens einem nichthydrophilen Polymer und entweder einer Mischung von mindestens zwei Lipid-Stoffen, wovon der eine das oder die Polymere lösende oder gelierende Eigenschaften und der andere Schmiermitteleigenschaften besitzt, oder einem Lipid-Stoff, der die beiden genannten Eigenschaften in sich vereinigt, und gegebenenfalls einem oder mehreren Zusätzen, ausgewählt aus Streckmitteln und antistatischen Mitteln. Gravierende Nachteile: Bei höheren Mengen (ab ca. 20%) an "nicht hydrophilem Polymer" erfolgt die Freisetzung für ein Retardpräparat zu rasch, bei geringeren Mengen ändert sich die Freisetzung stark beim Lagern, und sie ist unvollständig.

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Pellets, vorzugsweise für pharmazeutische Zwecke, herzustellen, aus denen der Wirkstoff mit einstellbarem Retardprofil, also beliebig verzögert — aber vollständig —, freigesetzt wird. Dieses Ziel sollte durch Matrixpellets realisiert werden, also ohne auf den Pelletkern aufgebrachte retardierende Filmüberzüge.

Neben der Steuerung der Wirkstoff-Freisetzung durch die Zusammensetzung der Matrix (Matrix-Retardpellets) sollte eine Technik zur einfachen kostengünstigen Herstellung dieser Pellets entwickelt werden. Dieses Verfahren sollte kontinuierlich und einstufig sein ohne vorhergehende Mischung oder Vor-Granulation der Komponenten und ohne abschließende Spheronisation oder ähnliche Ausformung/Abrundung der Pellets nach dem Herstellungsprozeß.

Lösung

Es wurde nun gefunden, daß es durch Schmelzextrusion bestimmter wirkstoffhaltiger Polymermatrices und

anschließende kontinuierliche Formgebung in einfacher Weise gelingt, Retardpellets mit hohen Wirkstoffgehalten, auch von sehr gut wasserlöslichen Wirkstoffen, herzustellen, wobei sich allein durch die Zusammensetzung der Polymermatrix ohne diffusionskontrollierende Polymerüberzüge über weite Bereiche einstellbare Freisetzungsprofile mit hoher Lagerbeständigkeit erzielen lassen.

Das Grundprinzip der erfindungsgemäßen Polymermatrix ist eine durch geeignete lipophile Substanzen plastifizierte Matrix aus einem in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlöslichen Polymeren. Im Gegensatz zu dem oben angeführten Stand der Technik gelingt nun ein über weite Bereiche frei einstellbares Retardprofil, wenn zusätzlich in die Matrix aus unlöslichem Polymer und lipophiler Komponente ein Gelbildner, also ein in Wasser hochviskos lösliches (Hydrokolloid) oder zumindest quellbares Polymer eingebaut wird. Bei den oben im Stand der Technik genannten Matrices wird zwar die Freisetzung des Wirkstoffs über die Konzentration an unlöslichem Polymer kontrolliert, bei einer zu geringen Menge an Polymer besteht aber die Gefahr, daß die Darreichungsform zerfällt, bei einer zu großen Menge an Polymer kann jedoch die Wirkstoff-Freisetzung unvollständig werden, Anteile des Wirkstoffs werden komplett eingeschlossen und sind nicht verfügbar. Durch den erfindungsgemäßen Zusatz an Gelbildner wird ein "Aufbrechen" der Retardmatrix durch Quellung dieses Polymeren erreicht, der Wirkstoff kann vollständig freigesetzt werden (vgl. Tab. I).

Die erfindungsgemäße Polymermatrix für die Matrix-Retardpellets ist eine neue Kombination aus inerter, lipophiler und hydrophiler Matrix, thermoplastisch verarbeitbar.

Erfindungsgegenstand ist daher eine feste pharmazeutische Retardform (Matrixpellets), hergestellt in einem einstufigen Verfahren durch Schmelzextrusion in einem Extruder, vorzugsweise einem Zwei-Schnecken-Extruder oder einem Ein-Schnecken-Extruder mit Mischabteil, bei 50 bis 200°C und kontinuierliche Formgebung (vorzugsweise Heißabschlag) einer Mischung folgender Zusammensetzung:

- a) mindestens eine biologisch wirksame Verbindung ("Wirkstoff"; vorzugsweise human- oder veterinärmed., aber auch Vitamine sowie systemische Insektizide, Fungizide und Herbizide) in einer Menge von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 75, insbesondere 45 bis 75 Gew.-%,
- b) mindestens ein in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliches natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Polymer in einer Menge von 5 bis 50, vorzugsweise 10 bis 40 Gew.-%,
- c) 5 bis 45, vorzugsweise 10 bis 35 Gew.-% mindestens einer wasserunlöslichen lipophilen Komponente mit Weichmachereigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften,
- d) 3 bis 40, vorzugsweise 5 bis 25 Gew.-% mindestens eines in Wasser oder gastrointestinalen Flüssigkeiten kolloidal löslichen, hochviskose Lösungen oder Gele bildenden oder mindestens quellbaren natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen Polymeren (hier kurz "Gelbildner" genannt), und
- e) 0 bis 50, vorzugsweise 0 bis 40 eines oder mehrerer der üblichen Formulierungshilfsstoffe.

Die Prozentangaben beziehen sich jeweils auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Feste pharmazeutische Retardformen im Sinne der Erfindung sind z. B. Granulate, vorzugsweise Pellets, mit verzögerter Wirkstoff-Freisetzung. Die erhaltenen Formlinge können auch anschließend zu Pulver gemahlen und in dieser Form eingesetzt werden (z. B. in Hartgelatine-Kapseln). Das nachträgliche Überziehen der Formlinge mit geschmackabdeckenden Filmüberzügen, wie sie Stand der Technik sind (z. B. mit Polyacrylaten, Celluloseestern wie Hydroxypropylmethylcellulosephthalaten und Celluloseethern wie Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose), wird nicht ausgeschlossen, ist aber in aller Regel nicht erforderlich.

Ein Verpressen der Pellets zu Tabletten ist in vielen Fällen möglich. Dieses Verpressen bietet sich u. a. in den Fällen an, wo die Wirkstoffdosis hoch ist und somit unerwünscht große Arzneiformen resultieren würden. Durch Steuerung der Tablettierbedingungen (insbesondere Preßdruck) können u. U. einzelne Pellets zerfallen, so daß die Wirkstofffreigabe nicht wesentlich von analogen Pellets verschieden sein muß, die (lose) in Kapseln abgefüllt wurden. Die Verpressung zu Tabletten führt zu einer Volumenreduktion der Arzneiform, die in Einzelfällen vorteilhaft sein kann. Durch Zugabe osmotisch wirksamer Agenzien (z. B. anorganische Salze) können ferner Pellets erhalten werden, die als osmotisch aktive Quellschicht eingesetzt werden können (vgl. WO 92/04011), um die Wirkstoffabgabe z. B. aus Tabletten (nach Verpressen) oder Kapseln über ein Osmoseprinzip zu bewirken.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen a) im Sinne der Erfindung sind alle Stoffe mit einer pharmazeutischen Wirkung und möglichst geringen Nebenwirkungen zu verstehen, sofern sie sich unter den Verarbeitungsbedingungen nicht zersetzen. Die Wirkstoffmenge pro Dosis-Einheit und die Konzentration können je nach Wirksamkeit und gewünschter Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. Die einzige Bedingung ist, daß sie zur Erzielung der gewünschten Wirkung ausreichen. So kann die Wirkstoffkonzentration im Bereich von 0,1 bis 87, vorzugsweise 1 bis 80, insbesondere 45 bis 75 Gew.-% liegen. Wirkstoffe im Sinne der Erfindung sind auch, wie erwähnt, andere biologisch wirksame Verbindungen. Bevorzugt sind Betamethason, Thioctsäure, Sotalol, Salbutamol, Norfenefrin, Silymarin, Dihydroergotamin, Buflomedil, Etofibrat, Indometacin, Oxazepam, beta-Acetyldigoxin, Piroxicam, Haloperidol, ISMN, Amitriptylin, Diclofenac, Nifedipin, Verapamil, Pyritinol, Nitrendipin, Doxycyclin, Bromhexin, Methylprednisolon, Clonidin, Fenofibrat, Allopurinol, Pirenzepin, Levothyroxin, Tamoxifen, Metildigoxin, o-(beta-Hydroxyethyl)rutosid, Propicillin, Aciclovir-mononitrat, Paracetamol, Naftidrofuryl, Pentoxifyllin, Propafenon, Acebutolol, L-Thyroxin, Tramadol, Bromocriptin, Loperamid, Ketotifen, Fenoterol, Ca-Dobelisat, Propranolol, Minocyclin, Nicergolin, Ambroxol, Metoprolol, beta-Sitosterin, Enalaprilhydrogenmaleat, Benzafibrat, ISDN, Gallopamil, Xantinolnicotinat, Digitoxin, Flunitrazepam, Bencyclan, Dexapanthanol, Pindolol, Lorazepam, Diltiazem, Piracetam, Phenoxymethylpenicillin, Furosemid, Bromazepam, Flunarizin, Erythromycin, Metoclopramid, Acemetacin, Ranitidin, Biperiden, Metamizol, Doxepin, Dikalium-Chlorazepat, Tetrazepam, Estramustinphosphat, Terbutalin, Captopril, Maprotilin, Prazosin, Atenolol, Glibenclamid, Cefaclor, Etilefrin, Cimetidin, Theophyllin, Hydromorphon, Ibuprofen, Primidon, Clobazam, Oxaceprol, Medrox-

yprogesteron, Flecainid, Mg-Pyridoxal-5-phosphatglutaminat, Hymechromon, Etofyllinclofibrat, Vincamin, Cinnarizin, Diazepam, Ketoprofen, Flupentixol, Molsidomin, Glibornurid, Dimetinden, Melperon, Soquinolol, Dihydrocodein, Clomethiazol, Clemastin, Glisoxepid, Kallidinogenase, Oxyfedrin, Baclofen, Carboxymethylcystein, Thioridacin, Betahistin, L-Tryptophan, Myrtol, Bromalaine, Prenylamin, Salazosulfapyridin, Astemizol, Sulpirid, Benzerazid, Dibenzepin, Acetylsalicylsäure, Miconazol, Nystatin, Ketoconazol, Na-Picosulfat, Colestyramin, Gemfibrocil, Rifampicin, Fluorocortolon, Mexiletin, Amoxicillin, Terfenadrin, Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, Triazolam, Mianserin, Tiaprofensäure, Ameziniummetilsulfat, Mefloquin, Probulcol, Chinidin, Carbamepin, Mg-L-aspartat, Penbutolol, Piretanid, Amitriptylin, Cyproteron, Na-Valproinat, Mebeverin, Bisacodyl, 5-Amino-Salicylsäure, Dihydralazin, Magaldrat, Phenprocoumon, Amantadin, Naproxen, Carteolol, Famotidin, Methyldopa, Auranofin, Estriol, Nadolol, Levomepromazin, Doxorubicin, Medofenoxat, Azathioprin, Flutamid, Norfloxacin, Fendilin, Prajmaliumbitartrat, Aescin.

Besonders bevorzugt werden feste Lösungen folgender Wirkstoffe: Acetaminophen (= Paracetamol), Acetohexamid, Acetyldigoxim, Acetylsalicylsäure, Acromycin, Anipamil, Benzocain, beta-Carotin, Chloramphenicol, Chlordiazepoxid, Chlormadinonacetat, Chlorthiazid, Cinnarizin, Clonazepam, Codein, Dexamethason, Diazepam, Dicumarol, Digitoxin, Digoxin, Dihydroergotamin, Drotaverin, Flunitrazepam, Furosemid, Gramicidin, Griseofluvin, Hexobarbital, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Hydroflumethazid, Indimethazin, Ketoprofen, Lonetil, Medazepam, Mefrusid, Methandrostenolon, Methylprednisolon, Methylsulfadiazin (= Sulfaperin), Nalidixinsäure, Nifedipin, Nitrazepam, Nitrofurantoin, Nystatin, Östradiol, Papaverin, Phenacetin, Phenobarbital, Phenylbutazon, Phenytoin, Prednison, Reserpin, Spironolacton, Streptomycin, Sulfadimidin (= Sulfamethazin), Sulfamethizol, Sulfamethoxazol (= Sulfameter), Sulfaperin, Sulfathiazol, Sulfisoxazol, Testosteron, Tolazamid, Tolbutamid, Trimethoprim, Tyrothricin.

Der Begriff "feste Lösungen" ist dem Fachmann geläufig, siehe dazu Chiou und Riegelman, J. Pharm. Sci. 60, 1281—1302 (1971). In festen Lösungen von Wirkstoffen in Polymeren liegt der Wirkstoff molekulardispers verteilt in der Matrix vor.

Das in Wasser und gastrointestinalen Flüssigkeiten unlösliche natürliche, halbsynthetische oder synthetische Polymer b) kann z. B. ein Celluloseether wie Ethylcellulose oder ein Celluloseester wie Cellulose-diacetat, Cellulose-triacetat, Celluloseacetat-propionat und Celluloseacetat-butytrat sein. Darüber hinaus lassen sich auch unlösliche Polysaccharide wie Chitin und Chitinderivate und mikrokristalline Cellulose einsetzen. Beispiele geeigneter synthetischer Polymerer sind Poly(meth)acrylsäureester, Homo- und Copolymere des Vinylacetats u.ä. Bevorzugt sind Ethylcellulosen.

Die wasserunlösliche lipophile Komponente c) mit weichmachenden Eigenschaften bezüglich des Polymeren b) und Gleit- bzw. Schmiermitteleigenschaften kann z. B. ein Fettalkohol wie Cetyl- oder Stearylalkohol, eine Fettsäure wie Stearinsäure oder ein Wachs, beispielsweise Esterwachs auf Basis von Montanwachs, sein. Erfindungsgemäß verwendbar sind ferner z. B. polyoxethylierte Fettalkohole, Fettsäuren und Pflanzenöle, hydrierte Pflanzenöle, Mono-, Di- und Triglyceride sowie Lecithine. Darüber hinaus sind Polyglycerinfettsäureester, gesättigte polyoxethylierte Glyceride, Polyethylenoxide, Polypropylenoxide bzw. deren Blockcopolymere, Phthalsäureester, acetylierte Monoglyceride einsetzbar. Bevorzugt sind Mono-, Di- oder Triglyceride oder deren Gemische und Polyglycerinfettsäureester. Bevorzugt sind lipophile Komponenten c) mit einem HLB (hydrophilic/lipophilic balance)-Wert von 1 bis 9, insbesondere 2 bis 5.

Als Gelbildner d), also in Wasser hochviskose kolloidale Lösungen oder Gele bildende oder in Wasser zumindest quellende Polymere, kommen insbesondere wasserlösliche Cellulosederivate in Betracht wie Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, z. B. Methylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxybutylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose; ferner Carboxyalkylcellulosen, Carboxyalkyl-alkylcellulosen, Carboxyalkylcelluloseester, z. B. Carboxymethylcellulose und ihre Alkalisalze; sie können auch andere wasserlösliche Polysaccharide sein, wie Alginat und ihre Salze (Alginate), Carrageenane, Guar gummi, Xanthan-Gummi, Agar-Agar, Gummi arabicum und verwandte Gummen, Pectine, Galactomannane, Tragant, ferner wasserlösliche Chitin-Derivate wie Chitosan. Bevorzugt sind wasserlösliche Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen oder Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, die als 2%ige Lösung in Wasser bei 20°C eine Viskosität über 1000 cps, vorzugsweise von 3500 bis 120 000 cps, aufweisen. Ganz besonders bevorzugt sind Hydroxypropylmethylcellulosen mit einem Methylierungsgrad von 1.36 bis 1.81 und einem Hydroxypropylierungsgrad von 0.12 bis 0.23, sowie Hydroxypropylcellulosen.

Synergistische Viskositätsanstiege durch Mischungen der Polymerkomponenten, beispielsweise Hydroxypropylcellulosen mit anionischen Polymeren wie Carboxymethylcellulosen oder Natriumalginat, sind besonders vorteilhaft.

"Wasserlöslich" heißt, daß sich in 100 Gramm Wasser von 20°C mindestens 0,5, vorzugsweise mindestens 2 Gramm des Polymeren kolloidal lösen.

Als Polymerkomponente d) kommen auch in Wasser bzw. intestinalen Flüssigkeiten unlösliche, aber hydrophile quellbare Polymere wie vernetztes Polyvinylpyrrolidon oder vernetzte Stärken, Stärkederivate wie Natrium-Stärkeglycolat, Croscarmellose-Natrium, niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose und niedrig substituierte vernetzte Natriumcarboxymethylcellulose in Frage.

Entscheidend für die Eignung eines Polymeren als Komponente d) ist, daß es einerseits hydrophil ist, andererseits nicht zu schnell im Verdauungstrakt in Lösung geht. Es soll einerseits das Herausdiffundieren des Wirkstoffs aus dem Innern der Pellets ermöglichen, andererseits soll dies nur langsam geschehen. Deshalb soll es mit Wasser ein Gel oder eine hochviskose Lösung bilden. Die Wahl dieser Komponente und ihrer Menge hat entscheidenden Einfluß auf den Retardierungseffekt. Es hat sich überraschend gezeigt, daß die o.g. natürlichen oder halbsynthetischen hydrophilen, gelbildenden Polymeren — im Gegensatz zu vollsynthetischen Polymeren wie PVP oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymere — hohe Lagerstabilität (Konstanz des Retardeffektes

beim Lagern) gewährleisten.

Die Komponente e) kann aus einem oder mehreren der für derartige Zwecke üblichen Hilfsstoffe bestehen, wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formtrennmittel, Weichmacher, Treibmittel, Stabilisatoren, Farbstoffe, Streckmittel, Fließmittel sowie deren Mischungen. Beispiele für Füllstoffe sind anorganische Füllstoffe wie die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silizium, Titan etc. sowie mikrokrist. Cellulose und Cellulosepulver, verschiedene Stärken und deren Abbauprodukte (Maltodextrine), Lactose, Mannit, Calciumdiphosphat in einer Konzentration von 0,02 bis 50, vorzugsweise von 0,20 bis 20 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Beispiele für Schmiermittel sind Stearate von Aluminium und Calcium sowie Talkum und Silicone in einer Konzentration von 0,1 bis 5, vorzugsweise von 0,1 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Beispiele für Weichmacher beinhalten niedermolekulare Poly-(alkylenoxide), wie Poly(ethylenglycole), Poly(propylenglycole), Poly(ethylen-propylenglycole); organische Weichmacher mit niederem Molekulargewicht wie Glycerin, Pentaerythrit, Glycerin-Monoacetat, -Diacetat oder -Triacetat, Propylenglycol, Sorbit, Natriumdiethylsulfonsuccinat, zugefügt in Konzentrationen von 0,5 bis 15, vorzugsweise von 0,5 bis 5 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Beispiele für Farbstoffe sind bekannte Azofarbstoffe, organische und anorganische Pigmente, oder Farbmittel natürlicher Herkunft. Anorganische Pigmente sind bevorzugt, in Konzentrationen von 0,001 bis 10, vorzugsweise von 0,5 bis 3 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Pellets.

Unter Hilfsstoffen im Sinne der Erfindung sind auch Substanzen zur Herstellung einer festen Lösung mit dem pharmazeutischen Wirkstoff zu verstehen. Diese Hilfsstoffe sind beispielsweise Zucker und Zuckeralkohole wie Mannit, Sorbit, Xylit, ferner Harnstoff, Pentaerythrit und Pentaerythrit-tetraacetat, Polymere wie Polyäthylen- bzw. Polypropylenoxide und deren Blockcopolymere (Poloxamere), Phosphatide wie Lecithin, Homo- und Copolymere des Vinylpyrrolidons, Tenside wie Polyoxyäthylen-40-stearat sowie Zitronen- und Bernsteinsäure, Gallensäuren, Sterine und andere wie z. B. bei J.L. Ford, Pharm. Acta Helv. 61, 69—88 (1986) angegeben.

Als pharmazeutische Hilfsstoffe gelten auch Zusätze von Basen oder Säure zur Steuerung der Löslichkeit eines Wirkstoffes (siehe z. B. K. Thoma et al., Pharm. Ind. 51, 98—101 (1989)).

Das Mischen des Wirkstoffes oder der Wirkstoffe mit den polymeren Bindemitteln und gegebenenfalls weiteren üblichen galenischen Zusätzen kann vor oder nach dem Schmelzen des polymeren Bindemittels nach den in der Technik üblichen Verfahren erfolgen. Bevorzugt wird das Mischen im Extruder, vorzugsweise einem Zweischneckenextruder oder einem Einschneckenextruder mit Mischabteil.

Das polymere Bindemittelgemisch soll in der Gesamtmischung aller Komponenten im Bereich von 50 bis 200, vorzugsweise 50 bis 180, insbesondere 60 bis 150°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist.

Die Schmelzen sind lösungsmittelfrei. Damit ist gemeint, daß kein Wasser und kein organisches Lösungsmittel zugesetzt wird.

Die Formgebung erfolgt durch Schmelz-Extrusion bei 50 bis 200, vorzugsweise 50 bis 180, insbesondere 60 bis 150°C und anschließende kontinuierliche Verformung des noch plastischen Stranges, z. B. durch Verformen zu Tabletten, beispielsweise gemäß EP-A 240 906 durch Hindurchführen des Stranges zwischen zwei gegenläufig angetriebenen Walzen mit einander gegenüberliegenden Vertiefungen im Walzenmantel, deren Ausführung die Tablettenform bestimmt. Auch Kaltabschlag kommt in Betracht.

Bevorzugt wird der sogenannte Heißabschlag. Dabei werden die Stränge unmittelbar nach dem Austritt aus der Düsenanordnung am Extruder durch beispielsweise rotierende Messer oder eine andere geeignete Anordnung zerkleinert, zweckmäßig in Stücke, deren Länge etwa gleich dem Strangdurchmesser ist. Diese abgeschlagenen Schmelzeteilchen kühlen im Luft- oder Gasstrom so weit ab, daß die Oberfläche vor einer Berührung mit anderen Teilchen oder einer Gefäßwand bereits klebfrei ist, andererseits die Teilchen aber noch so plastisch sind, daß sie durch Zusammenstöße, z. B. mit der Wandung eines angeschlossenen Cyclons, eine scharfe Form annehmen. Man erhält so in einfacher Weise weitgehend kugel- oder linsenförmige Teilchen mit Durchmessern von 0,5 bis 4, vorzugsweise 0,8 bis 2 mm. Die bevorzugten kleineren Teilchen sind in erster Linie zum Füllen von Kapseln geeignet.

Die Erfindung gestattet in einfacher und umweltfreundlicher Weise (ohne Lösungsmittel) die Herstellung von Retard-Matrixpellets, die in weiten Grenzen hinsichtlich ihrer Wirkstofffreisetzung steuerbar sind. Die verzögerte Wirkstofffreisetzung gelingt ohne Aufbringung eines steuernden Filmüberzugs, der aus organischen Lösungsmitteln oder wäßrigen Dispersionen appliziert werden müßte und einen Trocknungsschritt verlangen würde. Die Wirkstofffreisetzung erfolgt nach Erosions- und Diffusionskontrolle. Die Erfindung eröffnet die Möglichkeit, auch eine pH-unabhängige Wirkstofffreisetzung zu erzielen. Die erfindungsgemäßen Formen sind für Wirkstoffe mit sehr unterschiedlichen Lösungseigenschaften geeignet. Der Retardeffekt kann auch bei kleinen Retardformen außerordentlich stark eingestellt werden. Das Verfahren gestattet die Herstellung fester Lösungen der Wirkstoffe im Matrixpolymeren durch die Schmelztechnologie ohne Verwendung organischer Lösungsmittel. Feste Lösungen zeichnen sich durch verbesserte Bioverfügbarkeit aus. Das Verfahren ist sehr wirtschaftlich, weil kontinuierlich, es ist dadurch traditionellen Pelletierverfahren überlegen. Die erfindungsgemäßen Pellets können einen hohen Wirkstoffanteil aufweisen. Die Streuung der Wirkstofffreisetzung ist aufgrund der guten Homogenität der Massen gering und hervorragend reproduzierbar. Die Kinetik der Wirkstofffreisetzung bleibt auch unter extremen klimatischen Lagerbedingungen (mindestens 1 Monat Lagerung bei 50°C bzw. bei 30°C und 75% relativer Luftfeuchtigkeit) überraschend stabil (Abweichung in der Freisetzung max. 20% absolut, vgl. Tabelle II).

Der Vorteil des Extrusionsverfahrens gegenüber anderen Techniken wie Granulieren und Tablettieren besteht in der einfachen Technologie, der Vermeidung von Lösungsmitteln, minimierter Anzahl und Menge an Hilfsstoffen, der Möglichkeit der Herstellung von festen Lösungen, der Vermeidung von Möglichkeiten zur Entmischung der Komponenten, mit anderen Worten in einer zuverlässig gleichmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Retardformen während der gesamten Produktion. Hinzu kommen die Vorteile eines kontinuierlichen

Verfahrensablaufes mit hohem Durchsatz bei geringen Materialverlusten.

Beispiele

5 Die in der Tabelle angegebenen Gewichtsteile an Wirkstoff, Polymeren und lipophiler Komponente und anderen Hilfsstoffen wurden entweder vorgemischt oder über separate Dosierwaagen direkt in den Einzug eines Doppelschnecken-Extruders (Werner & Pfleiderer, ZSK 30) eingetragen. Die Schmelzextrusion erfolgte mit einem Produktdurchsatz von ca. 3 bis 4 kg/h. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen ("Schüsse") des Extruders waren 30/150/100/100/100°C, die Temperatur der beheizten Düsenleiste ist in der Tabelle separat
10 angegeben. Die Düsenleiste wies 7 Bohrungen à 1 mm Durchmesser auf. Die über die beheizte Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator pelletiert.

Die Wirkstoff-Freisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode (Paddle Methode nach USP XXI) gemessen. Diese in-vitro-Prüfmethode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen, z. B.
15 Tabletten.

Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von 6,8 in einem 1 l-Gefäß mit Rundboden auf 37°C temperiert. Eine geeignete Menge an Pellets (ca. 300 mg) der Korngröße 1,25 bis 1,60 mm wurde eingewogen. Die Wirkstoff-Freisetzung der Pellets in Prozent wurden in diesem No-Change-Test nach USP XXI bei einer Paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden UV-spektroskopisch
20 bestimmt.

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Tabelle I

Als Wirkstoff wurden bei den Beispielen 1 bis 39 je 50 Gew.-% Gallopamil-Hydrochlorid, bei den Beispielen 40 bis 65 je 50 Gew.-% Theophyllin eingesetzt.

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	%	lipophile Komponente c)	%	Gelbildner d)	%	Dusen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
1	Ethocel® N 7	15	Precirol® Ato 5	10	Klucel® HF	25	120	53/71/81/87/90/93/95/96
2	dito	20	dito	10	dito	20	122	59/76/85/90/93/94/95/97
3	dito	25	dito	10	dito	15	122	59/76/85/90/93/94/96/96
4	dito	30	dito	10	dito	10	125	62/79/87/92/94/96/97/97
5	dito	35	dito	10	dito	5	124	63/77/84/88/90/92/94/95
6	dito	10	dito	15	dito	25	125	52/70/80/85/89/93/95/96
7	dito	15	dito	15	dito	20	116	63/80/88/93/96/98/99/100
8	dito	20	dito	15	dito	15	110	54/73/81/86/90/92/94/96
9	dito	25	dito	15	dito	10	115	48/66/74/78/82/84/86/87
10	dito	30	dito	15	dito	5	104	31/43/49/54/57/59/61/63
11	dito	10	dito	20	dito	20	65	38/55/66/73/78/82/85/87
12	dito	15	dito	20	dito	15	67	32/46/56/62/67/71/74/76

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Dusen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
		%	%		
13	dito	20	dito	88	28/39/46/51/54/57/59/61
14	dito	25	dito	87	21/28/32/36/38/39/41/42
15	dito	10	dito	65	29/43/51/57/61/64/67/79
16	dito	15	dito	61	23/33/40/45/48/50/52/55
17	dito	20	dito	59	17/23/27/30/33/34/35/38
18	dito	10	dito	58	23/34/41/46/50/53/55/57
19	dito	15	dito	59	22/32/39/43/56/48/49/51
20	dito	10	dito	53	16/22/26/29/31/32/34/36
21	dito	10	Klucel EF	90	36/49/56/61/65/68/71/73
		handelsübliche höherkettige Partialglyceride			
22	dito	15	dito	88	34/45/51/55/58/60/63/65
23	dito	20	dito	88	31/39/44/47/49/51/53/55
24	dito	25	dito	84	22/26/28/30/31/32/33/33
25	Avicel PH 101	20	Klucel HF	118	69/88/96/100
26	Ethylcellulose TYP NF 100	10	dito	109	39/56/65/71/76/79/82/84
27	dito	15	dito	110	24/37/46/52/60/62/64
28	dito	20	dito	110	20/27/32/34/37/38/40/41
29	dito	25	dito	110	15/20/22/23/24/25/26/28

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b) %	lipophile Komponente c) %	Gelbildner d) %	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
30	Ethylcellulose Typ NF 7	20	20	100	48/68/77/83/87/90/92/93
31	dito	10	20	100	33/54/67/76/83/87/92/94
32	dito	15	20	100	32/50/63/72/78/82/86/89
33	dito	20	20	103	34/49/58/65/69/73/76/78
34	dito	25	20	103	29/40/47/52/56/59/62/63
35	dito	20	20	100	65/80/89/94/96/97/100/100
36	dito	25	20	98	53/68/77/83/86/89/91/93
37	dito	10	20	80	33/54/66/75/80/83/86/88
38	dito	20	20	85	30/47/59/67/73/76/79/82
39	dito	25	20	90	30/44/56/63/68/71/74/75
40	Ethocel N7	10	20	85	0/28/41/49/55/60/65/68/70
41	dito	15	20	80	0/27/41/49/56/61/65/69/72
42	dito	20	20	80	0/27/42/52/59/65/70/74/77
43	dito	25	20	80	0/24/36/44/49/54/58/62/65
44	dito	10	20	80	0/53/74/85/92/95/98/100/100
45	dito	15	20	85	0/45/61/72/79/85/89/92/93

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b) %	lipophile Komponente c) %	Gelbildner d) %	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
46	dito	20	dito	85	0/26/35/42/47/51/54/58/61
47	dito	25	dito	80	0/17/23/27/30/32/34/36/38
48	dito	15	Klucel HF	60	0/14/19/23/26/28/31/33/35
49	dito	20	dito	60	0/15/20/22/25/28/29/32/34
50	Ethocel N7	15	Precirol Ato5	60	0/9/13/15/17/19/21/23/25
51	Ethocel NF100	10	dito	80	0/27/42/51/58/65/68/74/77
52	dito	15	dito	89	0/18/27/32/36/41/43/47/50
53	dito	20	dito	100	0/12/17/20/22/24/25/27/28
54	dito	25	dito	115	0/6/8/9/10/11/11/12/12
55	dito	10	dito	88	0/17/27/33/38/41/45/45/50/51
56	dito	15	dito	95	0/11/16/20/23/25/27/30/31
57	dito	20	dito	100	0/7/10/11/13/14/15/16/16
58	Ethocel N7	10	hydriertes Ricinusöl	105	0/52/76/88/93/95/97/98/99
59	dito	15	dito	90	0/40/56/65/73/79/83/88/89
60	dito	20	dito	87	0/27/39/48/54/59/64/69/72
61	dito	25	dito	85	0/14/20/24/28/32/35/38/41
62	Ethocel NF100	10	dito	99	0/39/59/74/82/90/93/97/100
63	dito	15	dito	100	0/23/37/47/54/61/67/72/75

Bsp. Nr.	unlösliches Polymer b)	lipophile Komponente c)	Gelbildner d)	Düsen- temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
64	dito	dito	dito	110	0/13/18/24/29/32/35/38/40
65	dito	dito	dito	117	0/8/10/13/15/16/17/18/19

Ethocel® = Ethylcellulose der Firma Dow, USA

Precirol® Ato5 = höherkettiges Partialglycerid der Fa. Gattefossé, Frankreich

Klucel® = Hydroxypropylcellulose der Firma Hercules, USA

Avicel = Mikrokristalline Cellulose der Firma FMC, USA

Tabelle II

Beispiele zur Lagerstabilität der erfindungsgemäßen Formen

Bsp. Nr.	Freisetzung (% in 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 50°C)	Freisetzung (% nach 1 bis 8 h) der Formen nach Lagerung (1 Monat bei 30°C 75% rel. Feuchte)
21	26/46/58/65/71/74/77/80	25/37/45/51/56/60/63/65
22	28/42/52/58/63/67/71/73	29/38/44/48/51/54/56/58
23	21/32/39/44/48/51/53/55	26/34/41/43/45/47/48
24	15/20/23/25/27/29/31/32	22/27/29/30/31/32/33/34
33	29/50/63/72/77/81/84/86	34/48/58/64/70/72/75/77
34	28/45/55/61/67/70/74/76	27/37/43/47/50/53/56/57
37	27/44/56/64/70/76/78/80	26/40/50/58/63/67/71/74
38	27/45/58/67/74/77/81/83	28/43/55/64/69/73/76/78
39	28/48/61/70/75/78/81/83	27/40/50/57/61/64/67/69

Tabelle III

Vergleichsversuche zur unvollständigen Freisetzung aus inert-hydrophober Matrix ohne Gelbildner

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	Düsen-temp. [°C]	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
2	Gallopamil-Hydrochlorid	50 Ethylcellulose Typ NF7	Precirol Ato5	15 107	18/22/25/27/29/30/31/32
3	dito	50 dito	35 dito	20 87	15/19/21/22/23/24/25/25
4	dito	50 dito	30 dito	25 74	17/21/25/27/29/30/31/32
5	dito	50 dito	25 dito	30 56	19/26/32/35/37/38/40/40
6	dito	50 dito	20 dito	35 57	15/21/26/29/30/31/33/33
7	dito	50 dito	15 hydriertes Ricinusöl	20 95	19/28/35/41/45/40/51/53
8	dito	50 Ethylcellulose Typ NF100	30 Precirol Ato5	20 112	16/20/22/24/25/26/27
9	dito	50 Ethylcellulose Typ NF7	30 Glycerinbehenat	20 103	25/33/37/40/42/44/46/47
10	Theophyllin	50 dito	30 Precirol Ato5	20 80	11/14/16/17/18/19/20/21
11	dito	50 Ethylcellulose Typ NF100	30 dito	20 125	3/4/4/5/5/5/5/6
12	dito	25 dito	25 dito	25 100	6/7/9/9/10/10/11/11
13	dito	50 dito	30 hydriertes Ricinusöl	20 140	2/3/3/3/4/4/4/4
14	dito	50 Ethylcellulose Typ NF7	30 dito	20 95	4/5/5/6/7/7/7/8

Tabelle IV

Vergleichsversuche zur Lagerstabilität (gemäß EP-B 0 024 596)

Bsp. Nr.	Wirkstoff	unlösliches Polymer	lipophile Komponente	Nicht hydrophiles Polymer II	Freisetzungsprofil (% nach 1 bis 8 h)
					A Original nach Herstellung B Lagerung 1 Monat bei 50°C
1	Gallopamil Hydrochlorid	Ethylcellulose Typ NF7	Precirol Ato5	Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (Kollidon® VA64)	A 45/60/67/72/76/78/81/83 B 52/69/76/81/84/86/88/90
2	dito	dito	dito	dito	A 35/47/52/56/60/63/66/68 B 41/62/72/76/79/81/83/84
3	dito	dito	dito	dito	A 27/35/39/42/44/45/47/48 B 28/44/54/61/67/70/73/75
4	dito	dito		dito	A 22/28/31/33/34/35/36/36 B 14/24/32/38/43/47/51/54

Patentansprüche

1. Retard-Matrixpellets mit kugel- bis linsenförmiger Gestalt und einheitlichen größten Durchmessern im Bereich von 0,5 bis 4 mm, bestehend aus
 - a) 0,1 bis 87 Gew.-% mindestens einer biologisch wirksamen Verbindung, 5
 - b) 5 bis 50 Gew.-% mindestens eines wasserunlöslichen Polymeren,
 - c) 5 bis 45 Gew.-% mindestens einer lipophilen Komponente als Weichmacher für das Polymer b),
 - d) 3 bis 40 Gew.-% eines natürlichen oder halbsynthetischen Gelbildners,
 - e) 0 bis 50 Gew.-% eines oder mehrerer üblicher Formulierungshilfsmittel.
2. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch folgende Konzentrationen der Komponenten: 10
 - a) 1 bis 75 Gew.-%,
 - b) 10 bis 40 Gew.-%,
 - c) 10 bis 35 Gew.-%,
 - d) 5 bis 25 Gew.-%, 15
 - e) 0 bis 40 Gew.-%.
3. Retard-Matrixpellets nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der größte Durchmesser 0,8 bis 2 mm beträgt.
4. Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff (a) pharmazeutischer Natur ist. 20
5. Kontinuierliches, einstufiges Verfahren zur Herstellung von Retard-Matrixpellets nach einem der Ansprüche 1 bis 4 durch Extrusion der geschmolzenen Mischung der Komponenten bei 50 bis 200° und kontinuierliche Formgebung.
6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 50 bis 180°C extrudiert wird.
7. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß bei 60 bis 150°C extrudiert wird. 25
8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Formgebung durch Heißabschlag erfolgt.

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

This Page Blank (uspto)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

this Page Blank (uspto)

THIS PAGE BLANK (USPTO)